

Asociación de la insulina y el factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1 (IGF-1) en el cáncer de mama

Drs. Marcos M. Lima*, Edwin Velásquez**, Gustavo Unshelm**, Christopher Torres*, Francisco Rosa*, Pedro Lanza*

RESUMEN

Con el objetivo de evaluar la asociación de la insulina y el factor de crecimiento insulino similar tipo 1 (IGF-1) en pacientes con cáncer de mama, se eligió una muestra de 15 pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama durante el período enero-agosto de 2008, y se determinaron los niveles de glicemia en ayunas, insulina basal e IGF-1. Se evaluó el grado de insulino-sensibilidad mediante el método HOMA en esta muestra, comparándose posteriormente con pacientes sin cáncer y de edades similares. Encontramos que la concentración plasmática de insulina en las pacientes con cáncer fue de $11,53 \pm 1,91 \mu\text{U}/\text{mL}$; mientras que los controles presentaron $5,1 \pm 0,98 \mu\text{U}/\text{mL}$, lo cual resultó estadísticamente significativo ($P < 0,01$). Además, las pacientes con cáncer de mama exhibieron glicemia de $108,57 \pm 12,33 \text{ mg/dL}$, en comparación con los controles quienes obtuvieron $80,92 \pm 1,40 \text{ mg/dL}$. Con estos resultados se calculó el HOMA, obteniendo valores de 3,15 y 1,00 respectivamente. Adicionalmente, al determinar IGF-1 observamos niveles de $219,64 \pm 17,03 \text{ ng/mL}$ en las pacientes con cáncer y de $178,47 \pm 12,78 \text{ ng/mL}$ en controles. Se concluye que las pacientes con cáncer de mama presentan el fenómeno de resistencia a la insulina, el cual de manera sinérgica con el IGF-1 promueve la proliferación y diferenciación de células mamarias.

Palabras clave: Insulina, IGF-1. Cáncer de mama.

SUMMARY

Samples from 15 patients who had been diagnosed with breast cancer during January-August 2008 were assayed for the purpose of evaluating the association of insulin and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in women with this type of cancer. Assays were performed to measure fasting blood glucose, basal insulin, and IGF-1. A homeostatic model assessment test (HOMA) was also performed to assess insulin sensitivity, and the results were matched against those of healthy women of the same age group. Insulin plasma concentration in the former group was $11.53 \pm 1.91 \mu\text{U}/\text{mL}$ whereas that of the control group was $5.1 \pm 0.98 \mu\text{U}/\text{mL}$, a statistically significant finding. ($P < 0.01$). In addition, the glucose level in the sick women was $108.57 \pm 12.33 \text{ mg/dL}$ as compared to $80.92 \pm 1.40 \text{ mg/dL}$ in those without cancer. HOMA was 3.15 and 1.00, and IGF.1 levels were $219.64 \pm 17.03 \text{ ng/mL}$ and $178.47 \pm 12.78 \text{ ng/mL}$ for sick and healthy women, respectively. It is thus concluded that women with cancer develop insulin resistance, which in synergy with IGF-1, promotes breast cell proliferation and differentiation.

Key words: Insulin. IGF-1. Breast cancer

INTRODUCCIÓN

La insulina es una hormona peptídica secretada por la célula β de los islotes pancreáticos de Langerhans y se encarga de mantener niveles normales de glucosa en sangre, facilitando la captación de la misma por parte de las células, regula el metabolismo de las proteínas, carbohidratos y lípidos y promueve además la división, diferenciación y crecimiento celular mediante la vía mitogénica de la proteína cinasa asociada a mitógenos (MAPK), la cual se haya favorecida principalmente en estados de resistencia a la insulina, en los cuales opera un hiperinsulinismo compensatorio (1,2).

El factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1 (IGF-1) es miembro de una compleja familia

* Laboratorio de Estudios Cardiovasculares y Neurociencias. Departamento de Ciencias Fisiológicas. Escuela de Ciencias de la Salud. Universidad de Oriente. Núcleo Bolívar.

** Departamento de Cirugía. Consulta de Cirugía Oncológica. Escuela de Ciencias de la Salud. Universidad de Oriente. Núcleo Bolívar.

de factores que se encargan de regular el crecimiento, desarrollo y diferenciación de los tejidos y la proliferación y supervivencia celular a través del control de la apoptosis a este nivel (3-5). El IGF-1 es sintetizado principalmente en el hígado, pero también en la glándula mamaria, pudiendo ejercer efectos autocrinos y paracrinos sobre su receptor (IGF-1R) presente en la superficie celular (6).

El IGF-1 se encuentra en la circulación general mayoritariamente unido a la proteína fijadora de IGF (IGFBP), la cual puede inhibir o aumentar la acción de IGF-1 dependiendo del grado de su unión con éste. Además, esta proteína fijadora puede estimular directamente los IGF-1 R presentes en diferentes células (3).

La insulina además de tener un efecto mitogénico, podría también regular las concentraciones de IGF-1 presentes en la circulación general, estableciendo con éste un efecto sinérgico en la proliferación y diferenciación de células a nivel mamario, lo cual incrementaría el riesgo de las pacientes de padecer cáncer mama (6,7). Dado que no existen estudios en nuestro medio que establezcan la asociación entre insulina, IGF-1 y cáncer de mama, nos proponemos evaluar esta asociación, de manera tal que los conocimientos originados de este estudio, permitan mejorar la evaluación y el abordaje terapéutico de las pacientes que padecen esta patología.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio comparativo de casos – controles. La muestra estuvo constituida por 15 pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama por biopsia, durante el período de enero a agosto de 2008, que no hayan recibido quimioterapia, radioterapia ni mastectomía antes de tomar la muestra, y que hayan aceptado voluntariamente participar en el estudio mediante su consentimiento informado. A su vez el grupo control estuvo formado por 15 pacientes sin antecedentes personales ni familiares de diabetes, ni patología tumoral de ningún tipo y que presentaran edades similares a las pacientes con cáncer de mama.

Se determinaron los niveles de insulina, glicemia e IGF-1 en ambos grupos. La determinación de la glicemia se realizó mediante el método de la glucosa oxidasa, obteniendo una serie de productos (cromógenos) que luego fueron analizados mediante un equipo Bayer Express Plus®. La insulina se determinó mediante método de quimioluminiscencia utilizando un equipo Beckman Coulter® para tal fin.

El IGF-1 se determinó mediante método de Elisa “doble sándwich”, utilizando un kit especial para tal fin, en el cual se colocó en cada pozo una muestra de plasma de los pacientes seleccionados. A esa muestra se le unía un anticuerpo monoclonal anti- IGF-1 humano, formando un complejo anticuerpo – IGF-1 que posteriormente era conjugado por una enzima streptavidin peroxidada. Finalmente, en presencia de un sustrato, se obtenía una coloración que era analizada espectrofotocolorimétricamente en un lector de Elisa, obteniendo una serie de valores que luego eran llevados a curvas referenciales, las cuales nos permitían determinar los valores de IGF-1 de cada paciente.

La insulino resistencia fue determinada mediante el método *homeostasis model assessment* (HOMA IR), el cual es un modelo matemático y computarizado desarrollado por Matthews y col., como una forma alternativa para cuantificar la resistencia a la insulina y la disfunción de la célula beta pancreática en el ser humano, con dos variables como lo son la glicemia y la insulina plasmática en ayunas (8).

La fórmula empleada para determinar el HOMA fue:

$$\text{HOMA IR} = \frac{\text{Insulina plasmática en ayunas } (\mu\text{U/mL}) \times \text{glucosa plasmática ayunas (mmol/L)}}{22,5}$$

Los datos fueron analizados utilizando el programa SPSS versión 12.0 para Windows y fueron presentados con la media \pm error estándar. La comparación se realizó con test de Student para muestras independientes. El nivel de significación adoptado fue el del 0,05.

RESULTADOS

Encontramos que el grupo etario predominante entre las pacientes con cáncer de mama fue el comprendido entre los 50 – 60 años de edad (40 %).

En la Figura 1 se puede observar que las pacientes con cáncer de mama exhibieron niveles promedio de insulina basal de $11,53 \pm 1,91 \mu\text{U/mL}$; mientras que las pacientes control presentaron niveles de insulina plasmática promedio de $5,1 \pm 0,98 \mu\text{U/mL}$, lo cual resultó estadísticamente significativo ($P < 0,01$).

De acuerdo a los resultados se evidencia que

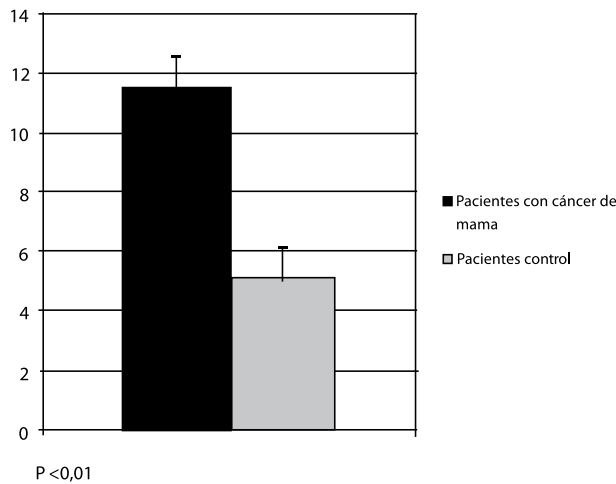


Figura 1. Niveles de insulina basal promedio en pacientes con cáncer de mama y pacientes control.

las pacientes con cáncer de mama presentaron en promedio niveles de glicemia plasmática en ayunas de $108,57 \pm 12,33$ mg/dL, en comparación con las pacientes controles quienes presentaron valores de glicemia en ayunas de $80,92 \pm 1,40$ mg/dL, lo cual resultó estadísticamente significativo ($P < 0,05$).

Tomando en cuenta los valores de insulina basal y glicemia plasmática en ayunas de ambos grupos se calculó el índice HOMA. Las pacientes con cáncer de mama presentaron un HOMA IR de 3,15; mientras que los controles exhibieron un HOMA de 1,00. Estas diferencias resultaron estadísticamente significativas ($P < 0,01$).

Según los resultados se observa que las pacientes con cáncer de mama presentaron valores plasmáticos de IGF-1 mayores que las pacientes control. Se observó un nivel promedio de IGF-1 de $219,64 \pm 17,03$ ng/mL en las pacientes con cáncer y de $178,47 \pm 12,78$ ng/mL en las pacientes control. Estas diferencias resultaron estadísticamente significativas ($P < 0,05$).

DISCUSIÓN

Consideraciones acerca de la glicemia

En el presente estudio se observó que las pacientes con cáncer de mama presentan niveles de glicemia en ayunas significativamente mayores que las pacientes control. Estos resultados coinciden con lo señalado por Jee y col. (9), quienes en un estudio realizado en Corea encontraron que el incremento en los niveles de glucosa en sangre estuvo asociado a un incremento en el riesgo de desarrollar cáncer y contribuyó a las

mueres asociadas al mismo. Asimismo, estudios epidemiológicos como el de La Vecchia y col. (10), han demostrado que la diabetes mellitus caracterizada por hiperglicemia se correlaciona con la incidencia y mortalidad de cáncer de mama.

Para entender el papel que juega la glucosa en el desarrollo y progresión del cáncer, es necesario acotar que las células cancerígenas tienen una acelerada tasa metabólica, lo cual se acompaña de altas demandas de glucosa. Para suplir estas demandas, las células cancerígenas han aumentado su habilidad de tomar y posteriormente utilizar la glucosa. Las proteínas transportadoras de glucosa o proteínas *glut* pueden jugar un rol importante en esta asociación, ya que Macheda y col. (11), demostraron que estas proteínas se encuentran incrementadas en varios tumores. Es así como la *glut 12* ha sido encontrada en cáncer de mama; mientras que estuvo reducida o ausente en tejido mamario no canceroso.

La alta tasa metabólica de las células cancerígenas se asocia además con una alta producción de energía o ATP. De esta manera, las enzimas involucradas en la glucólisis exhiben mayor actividad o expresión en las células cancerígenas y se ha demostrado que el incremento en la captación y utilización de la glucosa por parte de las células tumorales se relaciona con un mayor estadio histopatológico, mayor riesgo de metástasis, baja respuesta al tratamiento y pobre tasa de supervivencia (11).

Además, el exceso de glucosa, activa la vía metabólica de los polioles, en la cual la glucosa es convertida en sorbitol por la enzima aldosa reductasa. Esta reacción consume nicotinamida-adenina-dinucleótido fosfato (NADPH), el cual es necesario para la regeneración del glutatión, incrementando el estrés oxidativo (12). Este proceso incrementa la generación de radicales libres, los cuales tienen la capacidad de inducir daño al ADN por varios mecanismos como modificación de bases del ADN, deleciones, reordenamiento cromosómico, entre otros (13). Este daño al ADN puede ocurrir en genes importantes para la proliferación celular (tales como los genes *ras*) o la supervivencia celular (como el *p53*), lo cual puede influir en la progresión de las células cancerígenas (13).

Consideraciones acerca de la insulina basal y el índice HOMA

El incremento en los niveles de insulina en pacientes no diabéticos se asocia independientemente con el

desarrollo de cáncer de mama (14). En nuestro estudio pudimos observar una diferencia estadísticamente significativa en los valores de insulina de las pacientes con cáncer de mama y los controles.

El índice HOMA constituye un excelente marcador *in vivo* de la sensibilidad a la insulina, tal y como lo han demostrado diversos estudios (8,15). Al calcular el índice HOMA se observó que las pacientes con cáncer de mama presentan el fenómeno de resistencia a la insulina en comparación con los controles quienes resultaron insulino sensibles.

La insulina constituye una hormona anabolizante por excelencia y puede estimular la proliferación celular, ya sea de manera directa por la vía proliferadora de la MAPK o de forma indirecta, ya sea afectando la biodisponibilidad del IGF-1 o inhibiendo la síntesis de la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), lo cual aumenta la biodisponibilidad de las hormonas sexuales, principalmente los estrógenos (16). Si bien es sabido que la obesidad conduce a un estado de resistencia a la insulina, este mecanismo podría explicar, por lo menos en parte, la asociación entre la obesidad y el incremento en los niveles de estrógenos, ya que además existe evidencia científica que indica que el crecimiento de los tumores a nivel mamario son estrógeno-dependientes, existiendo un riesgo 2 veces mayor de cáncer de mama en pacientes posmenopáusicas obesas con altos niveles de estrógenos en plasma (16).

En nuestro medio, existe evidencia científica que la resistencia a la insulina cursa con hipoadiponectinemia (15), y se conoce que esta hormona tiene múltiples efectos anti-inflamatorios y además favorece la señal fosfatidil inositol 3- cinasa (PI3K) de la insulina, la cual lleva a cabo los efectos metabólicos de la misma, a la vez que bloquea la señal MAPK (17).

El mecanismo primario de insulino sensibilidad de la adiponectina es la activación de la proteína cinasa activada por AMP (AMPK) en el músculo esquelético o en el hígado (18). Diversos estudios científicos (19,20) han encontrado que los bajos niveles de adiponectina en plasma se asocian con un incremento en el riesgo de padecer cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas independientemente del índice de masa corporal (IMC), leptina e IGF-1. Estos hallazgos hablan a favor de un posible rol de la adiponectina en la etiología del cáncer de mama.

Se sugiere que la adiponectina además de su efecto insulino sensibilizante que puede conferir protección contra el desarrollo de cáncer, es un importante

regulador de la proliferación celular, ya que Korner y col. (19) reportaron que la adiponectina fue capaz de suprimir el crecimiento de células cancerígenas mamarias tanto *in vitro* como *in vivo*, y además Wang y col. (21) demostraron que la administración de adiponectina murina en modelos de ratones con cáncer, fue capaz de suprimir de manera significativa el crecimiento tumoral en líneas celulares mamarias.

El mecanismo de acción de su efecto antiproliferativo no está claramente entendido, pero se piensa que puede deberse a la activación del AMPK, el cual suprime la proliferación celular a través de múltiples mecanismos, incluyendo la inhibición de enzimas implicadas en la regulación de la síntesis de proteínas, ácidos grasos y triglicéridos y además regula positivamente 2 proteínas implicadas en el control del crecimiento y apoptosis celular como lo son la proteína p21 y p53 (22).

Consideraciones acerca del IGF-1

La hormona de crecimiento (GH) es el estímulo primario para producir IGF-1 a nivel hepático, y la insulina puede estimular la producción de IGF-1 por sobreestimulación de los receptores de GH en el hígado (23). La hiperinsulinemia puede también aumentar la biodisponibilidad de IGF-1 al disminuir la secreción hepática de la proteína fijadora de IGF-1 (IGFBP), aumentando así los niveles de IGF-1 libre en plasma y que puede unirse a sus receptores, tanto en las células cancerígenas como en las células normales (6,7).

Estudios científicos señalan que el receptor de IGF-1 está sobreexpresado en las pacientes con cáncer de mama y la activación de este receptor estimula la vía mitogénica de la MAPK provocando proliferación celular (24,25).

En el presente estudio pudimos observar que las pacientes con cáncer de mama presentaron niveles superiores de IGF-1 en comparación con las pacientes control. Estos resultados coinciden con los señalados por otros investigadores quienes usaron poblaciones mayores de pacientes con cáncer de mama (26,27).

Se ha demostrado que los efectos proliferativos y antiapoptóticos de IGF-1 son importantes en la génesis del tumor (25), y además el IGF-1 también tiene efectos angiogénicos, dado que es capaz de estimular la producción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en las células cancerosas a nivel mamario, aumentando así el riesgo de invasión y metástasis por el tumor (28).

AGRADECIMIENTOS

Deseamos agradecer al Dr. Miguel Ángel Contreras por aportar bibliografía valiosa para la realización del presente estudio, así como al Laboratorio Clínico Roybis por la colaboración prestada en la determinación de los parámetros bioquímicos.

REFERENCIAS

1. Contreras MA. Efecto dual de la insulina y la aterosclerosis. *Med Interna (Caracas)*. 2004;20:112-115.
2. Wilcox G. Insulin and insulin resistance. *Clin Biochem Rev*. 2005;26:19-39.
3. Beattie J, Allan G, Lochrie J, Flint D. Insulin-like growth factor – binding protein – 5 (IGFBP-5): A critical member of the IGF axis. *Biochem J*. 2006;395:1-19.
4. Camirand A, Zakikhani M, Young F, Pollak M. Inhibition of insulin-like growth factor-1 receptor signaling enhances growth-inhibitory and proapoptotic effects of gefitinib (Iressa) in human breast cancer cells. *Breast Cancer Research*. 2005;7:570-579.
5. Denley A, Carroll J, Brierley G, Cosgrove L, Wallace J, Forbes B, et al. Differential activation of insulin receptor substrates 1 and 2 by insulin-like growth factor-activated insulin receptors. *Mol Cell Biol*. 2007;27(10):3569-3577.
6. Nardon E, Buda I, Stanta G, Buratti E, Fonda M, Cattin L. Insulin-like growth factor system gene expression in women with type 2 diabetes and breast cancer. *J Clin Pathol*. 2003;56:599-604.
7. Malin A, Dai Q, Yu H, Shu X, Jin F, Gao Y, et al. Evaluation of the synergistic effect of insulin resistance and insulin-like growth factors on the risk of breast carcinoma. *Cancer*. 2004;100(4):694-700.
8. Bermúdez V, Cano C, Medina M, Núñez M. Utilidad y ventajas del uso de modelos matemáticos en el estudio de la insulinorresistencia y función de la célula beta pancreática. *Arch Farm Terap*. 2001;20:43-51.
9. Jee SH, Ohrr H, Sull JW, Yun JE, Ji M, Sarnet JM. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. *JAMA*. 2005;293:194-202.
10. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, D'Avanzo B, Boyle P. A case-control study of diabetes mellitus and cancer risk. *Br J Cancer*. 1994;70:950-953.
11. Macheda ML, Rogers S, Best JD. Molecular and cellular regulation of glucose transporter (GLUT) proteins in cancer. *J Cell Physiol*. 2005;202:654-662.
12. Huerta MG, Nadler JL. Oxidative stress, inflammation, and diabetic complications. En: LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM, editores. *Diabetes Mellitus*. Filadelfia Lippincott Williams & Wilkins; 2004.p.1485-1501.
13. Valko M, Izakovic M, Mazur M, Rhodes CJ, Tesler J. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Mol Cell Biochem*. 2004;266:37-56.
14. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau ME, Koo J, Madarnas Y, et al. Fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer: Results of a prospective cohort study. *J Clin Oncol*. 2002;20:42-51.
15. Lima MM, Lopez GA, Marin A, Rosa FJ. Determinación de niveles de adiponectina en pacientes con síndrome metabólico y su correlación con el HOMA. *Med Interna (Caracas)*. 2007;23:117-123.
16. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: Epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer*. 2004;4:579-591.
17. Lima MM, Rosa FJ, Marin A. Síndrome metabólico y adiponectina. *Informed*. 2008;10:195-201.
18. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev*. 2005;26:439-451.
19. Korner A, Pazaitou-Panayiotou K, Kelesidis T. Total and high-molecular-weight adiponectin in breast cancer: *In vitro* and *in vivo* studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:1041-1048.
20. Mantzoros C, Petridou E, Dessypris N. Adiponectin and breast cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:1102-1107.
21. Wang Y, Lam JB, Lam KS. Adiponectin modulates the glycogen synthase kinase-3beta/beta-catenin signaling pathway and attenuates mammary tumorigenesis of MDA-MB-231 cells in nude mice. *Cancer Res*. 2006;66:11462-11470.
22. Lou Z, Saha AK, Xiang X, Ruderman NB. AMPK, the metabolic syndrome and cancer. *Trends Pharmacol Sci* 2005;26:69-76.
23. Giovannucci E. Insulin, insulin – like growth factors and colon cancer: A review of the evidence. *J Nutr*. 2001;131:3109-3120.
24. Moschos SJ, Mantzoros CS. The role of the IGF system in cancer: From basic to clinical studies and clinical applications. *Oncology*. 2002;63:317-332.
25. Ibrahim YH, Yee D. Insulin – like growth factor 1 and cancer risk. *Growth Horm IGF Res*. 2004;14:261-269.
26. Toniolo P, Bruning PF, Akhmedkhanov A, Bonfrer JM, Koenig KL, Lukanova A, et al. Serum insulin-like growth factor-1 and breast cancer. *Int J Cancer*. 2000;88:828-832.

27. Hankinson SE, Willett WC, Colditz GA, Hunter DJ, Michaud DS, Deroo B, et al. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-1 and risk of breast cancer. *Lancet*. 1998;351:1393-1396.
28. Kucab JE, Dunn SE. Role of IGF-1R in mediating breast cancer invasion and metastasis. *Breast Dis*. 2003;17:41-47.

Correspondencia: Dr. Marcos Lima, Av. Táchira, Conjunto Residencial Monacaya, Town House 12, Ciudad Bolívar, Estado Bolívar, Venezuela. Celular: 04249294196. Email: marcoslimamedical@hotmail.com

Gac Méd Caracas 2009;117(3):231-242

Tuberculosis pleural. Utilidad de la reacción en cadena de la polimerasa en muestras de tejido

Dras. Patricia Sofía Rodríguez B*, Zulay Marcela Rivera P*, Liliana Suárez Blandenier**, María Fernanda Correa de H***, Ana Rabucha****, Claudia de Suárez****, Ayarit Villarroel Peniza de B*****

RESUMEN

El diagnóstico etiológico del derrame pleural tuberculoso, es difícil. La clínica y los ensayos paraclínicos suelen ser inespecíficos. El objetivo de este trabajo fue evaluar la sensibilidad y especificidad de la reacción en cadena de la polimerasa en tejido pleural para el diagnóstico de tuberculosis en comparación con el cultivo e histopatología, en pacientes con derrame pleural que ingresaron al servicio de Medicina Interna del Hospital "Dr. Domingo Luciani", Caracas, Venezuela, entre abril de 2005 y agosto de 2006. Se estudiaron 52 pacientes, M/F (30 (57,7 %)/22 (42,3 %), con una edad promedio de 39 años. El valor de sospecha clínica fue del 69,2 %. El

cultivo resultó positivo en 6 casos (11,5 %) y se identificaron lesiones granulomatosas tuberculoides en 40,4 %. La reacción en cadena de la polimerasa mostró una sensibilidad del 50 % y especificidad del 61 %. Se concluyó que es una prueba eficaz para el diagnóstico de tuberculosis pleural.

Palabras clave: Mycobacterium tuberculosis. Tuberculosis pleural. Reacción en cadena de la polimerasa. Biopsia pleural. Derrame pleural.

* Médicos internistas egresados del posgrado de Medicina Interna. Hospital General del Este "Dr. Domingo Luciani". Caracas.

** Médico internista. Adjunto del Servicio de Medicina Interna. Hospital General del Este "Dr. Domingo Luciani". Caracas.

*** Profesor Asociado. Instituto de Medicina Experimental "Dr.

José Gregorio Hernández", Universidad Central de Venezuela. Central de Venezuela.

**** Profesor Titular. Sección de Patología Cardiovascular. Instituto Anatomopatológico "Dr. Antonio O'Daly". Universidad Central de Venezuela.

***** Licenciada, Técnico de histopatología. Sección de Patología Cardiovascular. IAP-UCV.

Financiamiento

Este proyecto se realizó con recursos provenientes del Proyecto de Grupo N°: 09-00-6803-2007 (PG) del Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la UCV y con recursos del Proyecto G-2007001442 del FONACIT, Ministerio de Ciencia y Tecnología de la República Bolivariana de Venezuela.

Este trabajo forma parte de los resultados parciales de la tesis doctoral de la Dra. Liliana Suárez Blandenier y es producto del trabajo especial de investigación (TEI) para optar al título de Especialista en Medicina Interna de la UCV, de las doctoras: Patricia Sofía Rodríguez B y Zulay Marcela Rivera P.